

Naftifin v léčbě kožních mykóz

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN

Naftifin je lokální fungicidní allylaminové antimykotikum, které vykazuje účinnost a bezpečnost v léčbě povrchových dermatomycóz. In vitro a in vivo studie biologické dostupnosti prokázaly, že naftifin proniká do stratum corneum v koncentraci, která je dostatečná pro inhibici růstu dermatofytů. Při léčbě naftifinem je dokumentován rychlý nástup účinku a jsou zaznamenány příznivé údaje o trvalém vymizení infekce.

Klíčová slova: naftifin, allylamin, dermatofyty, tinea.

Naftifine in the management of dermatomycoses

Naftifine is a member of allylamine antimycotics that possesses only topical activity, has fungicidal mode of action, and is effective and safe in the management of superficial dermatomycoses. In vitro and in vivo bioavailability studies have demonstrated that naftifine penetrates the stratum corneum in sufficient concentration to inhibit the growth of dermatophytes. Rapid onset of clinical activity and favorable data on sustained clearance of infection have been documented with naftifine.

Key words: naftifine, allylamine, dermatophytes, tinea.

Dermatol. praxi 2015; 9(2): 73–76

Úvod

Incidence kožních mykotických infekcí má u nás i ve světě stoupající trend především vzhledem vyšší aktivitám na poli sportu, cestování a také vzhledem k dlouhodobé expozici různým druhům mykotických agens, která se díky stárnutí populace stále prodlužuje. Nejčastějšími původci kožních mykóz jsou dermatofyty, vyvolávající patologické změny na keratinových strukturách, v epidermis, vlasech a nehtech. Podle typu hostitele rozlišujeme dermatofyty antropofilní, jejichž nejčastějším představitelem je *Trichophyton rubrum*, zoofilní, např. *Microsporum canis*, a geofilní, např. *Microsporum gypseum*. Nejčastějším dermatofytem u nás i ve střední Evropě je *T. rubrum*. V roce 2010 reprezentoval tento dermatofyt 86 % z 826 kmenů vykultivovaných v laboratoři Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK, ostatní dermatofyty tvořily méně než 10%; *T. interdigitale* (6%), *T. mentagrophytes* (3,5%) a *M. canis* (3,2%), a *E. floccosum* (0,1 %) (6). Relativně nový původce dermatofytózy ve světě i na našem území je *Arthroderma benhamiae* (teleomorfa od *Trichophyton* sp). V letech 2012–2013 byl tento zoofilní dermatofyt izolován v naší laboratoři u 25 pacientů. Určení druhu bylo potvrzeno molekulárně genetickou analýzou (1).

Léčba kožních mykóz

K léčbě superficiálních mykóz vyvolaných dermatofyty a kvasinkami je indikována řada antimykotik, např. azoly (itraconazol, ketokonazol, bifonazol, flukonazol, klotrimazol, ekonazol, flutrimazol, mikonazol), polyeny (nystatin), allylaminy (naftifin, terbinafin), benzylaminy (butenafin) a hydroxypyridony (ciklopirox). Ve fázi klinických

studií je antimykotikum inhibující enzym sterol-C-24-metyltransferázu, které působí jak na rostoucí, tak na klidové formy dermatofytů (2). Mezi dvě hlavní skupiny patří azoly a allylaminy. I když jsou obě skupiny klinicky účinné jak na dermatofyty, tak na kvasinky, obecně platí, že allylaminy vykazují lepší účinky na infekce vyvolané dermatofyty, azoly jsou naopak efektivnější v léčbě pityriasis versicolor a infekcí vyvolaných kvasinkami (3).

Naftifin

Naftifin hydrochlorid, chemicky (E)-N-Cinnamyl-N-methyl-1-naphthalenemethylamin hydrochlorid, je širokospektré allylaminové antimykotikum určené pouze pro lokální použití (4). U nás je dostupný ve formě krému a roztoku a patří mezi volně prodejné léky.

Je určen k léčbě mykotických infekcí kůže a nehtů, zejména tinea pedis, cruris a corporis, vyvolaných dermatofyty rodu *Trichophyton*, *Microsporum* a *Epidermophyton*. Na dermatofyty působí fungicidně, na kvasinky fungistaticky (4, 5). Mechanismus účinku naftifinu není přesně znám, ale předpokládá se, že spočívá v inhibici enzymu squalen 2, 3-epoxidázy při syntéze fungálního ergosterolu, který má význam pro udržení integrity buněčné stěny. Potlačení enzymatické aktivity vede ke snížení množství sterolů a korespondující akumulaci skvalenu v buňkách hub.

Farmakokinetika

Studie biologické dostupnosti provedené in vitro a in vivo prokázaly, že naftifin proniká do rohové vrstvy v dostatečné koncentraci nutné k in-

hibici růstu dermatofytů. Po jednorázové místní aplikaci 1% naftifin krému na pokožku zdravých jedinců reprezentovala systémová absorpce léku přibližně 6% aplikované dávky. Naftifin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí s polčasem přibližně dva až tři dny (4).

Vedlejší účinky

V klinických studiích vykazoval krém jen mírné vedlejší účinky, patří k nim pálení (6%), suchost (3%), erytém (2%), svědění (2%), místní podráždění (2%).

Uplatnění naftifinu v léčbě různých klinických forem dermatofytózy

Nejčastější kožní dermatofytózou je **tinea pedis**, její incidence se pohybuje mezi 20 až 70%. V patogenезi hraje roli především vlhké a teplé mikroklima v obuvi, mezi podpůrné faktory patří hyperhidróza a akrocyanóza. Vyvolavatelem je nejčastěji *T. rubrum*, event. *T. interdigitale*. Spory těchto antropofilních dermatofytů se vyskytují téměř ubikviterně a zůstávají virulentní několik měsíců především na podlahách společných sprch, umývárén, fit center, vyskytují se na hotelových koberecích, v saunách a kolem bazénů. Nejčastější formy tinea pedum začínají obvykle mezi 3. a 4. prstem, později postihují i ostatní interdigitální prostory. Tvoří se zde macerované vrstvy kůže, eroze a ragády (intertriginózní typ), dyshidroziformní typ se projevuje tvorbou drobných puchýřků na zánětlivém podkladě, tyto projevy vznikají nejčastěji v létě během teplých dnů. Skvamózně hyperkeratotický typ tinea je charakterizován deskvamací celé plošky nebo její části. Hlavním diagnostickým znakem

bývá současné postižení nehtů (6). Do meziprstních prostor je vhodné použít naftifin ve formě roztoku.

K vyvolavatelům **onychomykóz** patří nejčastěji *T. rubrum* a *T. interdigitale*. V 80 % případů onychomykózy jsou postiženy nehty prstů na nohou, nehty rukou jsou postiženy vzácněji. Infekce proniká z hyponychia do nehtového lůžka. Typický případ onychomykózy představuje distálně-laterální typ a totálně dystrofický typ. Nehet je deformovaný, většinou žlutě zbarvený, drobnivý, v okraji nehtu a později v celém rozsahu bývá subunguální hyperkeratóza. Superficiální bílá onychomykóza se vyskytuje méně často a postihuje spíše povrch nehtové ploténky, vzácná je i proximální subunguální onychomykóza. Lokální léčba naftifin roztokem je indikována tehdy, pokud je postiženo méně než 30 % nehtové ploténky, roztok by měl být aplikován 2x denně. Při rozsáhlejší postižení jsou indikována systémová antimykotika.

Tinea inguinalis (t.cruoris) se vyskytuje především u mužů v tříselech a na vnitřní ploše stehien, může se šířit na hýždě, pubickou krajinu, břicho a skrotum. V uvedené oblasti vznikají ostře ohraničená hnědočervená ložiska a chorobné plochy s deskvamací a elevovaným okrajem tvořeným drobnými papulami, event. pustulami. Projevy silně svědí. Původci jsou antropofilní dermatofyty *T. rubrum* a *Epidermophyton floccosum*. V léčbě je možno použít naftifin krém nebo roztok podle charakteru lézí, do mokvajících míst je vhodné aplikovat roztok, na suchá ložiska krém.

Vyvolavatelem **tiney faciei a corporis** bývají většinou zoofilní dermatofyty, např. *M. canis*, nově *Arthroderma benhamiae*. Infekce se šíří zvláště u dětí po kontaktu s domácími zvířaty (např. morčaty, kočkami). Vznikají ostře ohraničená erytematózní, šupící se ložiska s vyvýšeným okrajem tvořeným drobnými papulami, pustulami nebo puchýřky. Ložiska se většinou hojí v centru a šíří se do periferie, tím vznikají typické prstencovité formy. V léčbě je indikován naftifin ve formě krému. El-Gohary et al. uveřejnil v roce 2014 závěry porovnání různých způsobů léčby **tinea cruris a corporis**. Autoři vycházeli ze 129 studií s 18 086 účastníky, kteří splnili kritéria pro zařazení. Polovina z těchto studií byla sice posouzena jako studie s vysokou mírou podjatosti, ale i tak dospěli autoři k několika závěrům týkajících se uplatnění různých antimykotik včetně naftifinu. Ve třech studiích vykazoval 1% naftifin vyšší míru **mykologického** vyléčení než placebo (RR 2,38, 95 % CI 1,80–3,14, NNT 3, 95 % CI 2–4), v jediné studii vykazoval v porovnání s placebem

vyšší míru **klinického** vyléčení (RR 2,42, 95 % CI 1,41–4,16, NNT 3, 95 % CI 2–5) (6, 7). Podle závěrů další studie došlo v léčbě tinea corporis a tinea cruris ke klinickému zlepšení již během prvního týdne léčby, pokud není během čtyř týdnů dosaženo zlepšení, je nutno přehodnotit diagnózu (8). Na našem pracovišti se naftifin uplatnil kromě uvedených indikací také v léčbě infekcí vyvolaných relativně nově popsáním zoofilním dermatofytem *Arthroderma benhamiae* (teleomorfa od *Trichophyton* sp). Zdrojem infekce diagnostikované u 25 pacientů bylo v devíti případech morče, ve dvou případech jiní hlodavci a ve třech případech pes. V lokální léčbě se nejlépe uplatnil naftifin a ciklopiroxolamin (10). Počty léčených pacientů jsou však příliš nízké k tomu, aby bylo možno účinek antimykotik v dané indikaci statisticky porovnat.

Původcem **tiney capitis** je v Evropě nejčastěji *M. canis*, v Africe a na jihu Evropy dominuje *T. violaceum*, v Severní Americe *T. tonsurans*. Klinický obraz je velmi rozmanitý od okrouhlých a oválných ložisek s pityriaziformní deskvamací a s ulámanými vlasy až po zánětlivé hrboly s folikulárně vázanými pustulami. Vyvolaná alopecie je většinou reverzibilní, jen při průniku infekce do hloubky může přetrvávat jizevnatá alopecie. Tinea capitis je mnohem častější u dětí před pubertou než u dospělých. Lze to vysvětlit tím, že mastné kyseliny obsažené v mazových žlázách, které se vytvářejí vlivem hormonálních změn až během dospívání, mají částečně fungicidní účinek (9). Tinea capitis vyžaduje systémovou léčbu perorálními antimykotiky, naftifin v roztoku se uplatňuje jako doplněk systémové léčby.

Porovnání účinnosti naftifinu s ostatními antimykotiky

Účinnost 1% naftifin krému u tinea corporis/cruoris podávaného 1x denně byla porovnávána s účinností ekonazolu ve formě 1% krému (n = 124). Na konci 1. týdne byl počet vyléčených vyšší u naftifinu, a sice 19 % vs. 4 % (p = 0,03) (8), v porovnání s kombinací mikonazolu a hydrokortisonu se naftifin krém ukázal jako výrazně účinnější, vyléčení nebo výrazné zlepšení bylo zjištěno u 95,2 % vs. 44,1 % nemocných. V případě 1 % roztoku aplikovaného 1x denně byla účinnost srovnatelná s klotrimazolem v roztoku, mykologického vyléčení bylo po 8 týdnech dosaženo u 91,7 % vs. 70,6 % nemocných (5). V léčbě tinea pedis bylo po dvou týdnech dosaženo mykologického vyléčení ve srovnatelné míře u naftifinu a terbinafinu (34,5 % a 33,3 %), méně pak u oxikonazolu (21,3 %) (5). V další studii se naftifin ukázal stejně účinný v porovnání

s 2 % fentikonazolem ve spreji, na konci studie zůstalo pouze 10,4 % a 6,3 % osob mykologicky pozitivních, do studie byly zahrnuti i pacienti s infekcí vyvolanou *C. albicans*, ve fentikonazolovém rameni jich bylo 33 % a v naftifinovém rameni 20 % (5, 6).

Dávkování a způsob aplikace naftifinu

Naftifin krém i roztok se nanáší na celé postižené místo s cca 0,5 cm lemem zdravé kůže v okolí, lehce se vetřou a nechají zaschnout. Při aplikaci na kůži se přípravek používá 1x denně, při postižení nehtů 2x denně. Výhodou aplikace krému 1x denně je vyšší compliance. V aplikaci se má v obou případech pokračovat nejméně 2 týdny po vymizení klinických známek onemocnění. Roztok je vhodné aplikovat do intertriginózních míst, na nehty a do ochlupených míst, hodí se jako doplněk systémové léčby tinea kůže. Na suchá ložiska např. na ploskách, ve dlaních nebo na hladké kůži je vhodnější aplikovat lék ve formě krému. Případné hyperkeratotické projevy s nánosy šupin a krust je nutno před ošetřením změkčit keratolytickými mastmi s kyselinou salicylovou a ureou. Je nutno dodržovat **profylaktická opatření**.

Použití naftifinu v ostatních indikacích

V léčbě kandidóz prokázaly studie in vitro aktivitu na *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis*, ale jeho účinek je v této indikaci slabší než účinek azolů (10, 11). Vedle antimykotického účinku má naftifin také antibakteriální účinek na různé grampozitivní a gramnegativní organizmy, které se obvykle vyskytují ve spojení s mykotickým onemocněním (12).

Závěr

Mykotické infekce kůže a nehtů nelze vzhledem k vysoké kontagiozitě, sklonem ke chronicitě a možným komplikacím podceňovat. Komplikací mykotického postižení nohou může být erysipel, kde jsou častou vstupní bránou eroze a ragády mezi prsty nohou. Neléčená tinea může vést k hyperergické kožní reakci na antigeny hub, jejímž projevem jsou např. dyshidroziformní výsevy na rukou. Nová antimykotika, která vykazují dobrý průnik do tkání a minimální vedlejší účinky rozšiřují spektrum doposud užívaných léků. Při léčbě naftifinem je dokumentován rychlý nástup klinické aktivity a jsou zaznamenány příznivé údaje o trvalém vymizení infekce (3).

Literatura

1. Skořepová M, Hubka V, Polášková S, Stará J, Čmoková A. Naše první zkušenosti s infekcemi vyvolanými *Arthroderma benhamiae* (*Trichophyton* sp.). Čes-slov Derm, 2014; 89(4): p. 192–198.
2. Borelli C, Schaller M, Niewerth M, et al. Modes of action of the new arylguanidine abafungin beyond interference with ergosterol biosynthesis and in vitro activity against medically important fungi. Chemotherapy. 2008; 54: 245–259.
3. Del Rosso JQ, Kircik LH. Optimizing topical antifungal therapy for superficial cutaneous fungal infections: focus on topical naftifine for cutaneous dermatophytosis. J Drugs Dermatol 2013; 12(11 Suppl): 165–71.
4. Czok R. Preclinical evaluation of Exoderil (naftifine). Part II. Mechanism of action, absorption, metabolism and excretion. Mykosen. 1987; 30(Suppl 1): 28–31.
5. Slíva J. Účinek naftifinu na mykózy a srovnání s dalšími antitmykotiky. Dermatologie pro praxi, 2013; 7(2).
6. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Burgess H, Doney L, Stuart B, Moore M, Little P. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 8: Epub 2014 Aug 4.
7. Gip L, Brundin G. A double-blind, two group multicentre study, comparing naftifine 1 % cream with placebo cream in the treatment of tinea cruris. Mykosen. 1987; 30: (Suppl 1)38–41.
8. Millikan LE, Galen WK, Gewirtzman GB, et al. Naftifine cream 1 % versus econazole cream 1 % in the treatment of tinea cruris and tinea corporis. J Am Acad Dermatol. 1988; 18: 52–56.
9. Kuklová, I. Epidemiologie dermatofytóz v materiálu Dermatovenerologické kliniky. Medical tribune, 2012; 16(8): 4–5.
10. Schaudé M, Ackerbauer H, Mieth H. Inhibitory effect of antifungal agents on germ tube formation in *Candida albicans*. Mykosen. 1987; 30: 281–287.
11. Zaías N, Astorga E, Cordero CN et al. Naftifine cream in the treatment of cutaneous candidiasis. Cutis. 1988; 42: 238–240.
12. Nolting S. Investigation of the antibacterial effect of the antifungal agent naftifine: left versus right clinical comparative study between naftifine and gentamycin in pyoderma. Mykosen. 1987; 30(Suppl 1): 124–128.

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2015

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

ikuklova@post.cz
